

DIETARY THERAPY FOOD AND MEDICINE FOR INHIBITING BLOOD COAGULATION

Publication number: JP10045614

Publication date: 1998-02-17

Inventor: VERMEER CEES DR; GNAUCK GUENTER DR; STUTE ROLF DR

Applicant: CPC INTERNATIONAL INC

Classification:

- International: A23L1/30; A23D9/00; A23D9/007; A61K31/12; A61K31/20; A61K36/899; A61K38/36; A61K38/43; A61K47/44; A61P7/02; A23L1/30; A23D9/00; A23D9/007; A23L; A61K; A61K31/12; A61K31/185; A61K36/88; A61K38/36; A61K38/43; A61K47/44; A61P7/00; (IPC1-7): A61K35/78; A23D9/007; A23L1/30

- European:

Application number: JP19970104937 19970422

Priority number(s): EP19960106344 19960423

Report a data error here

Abstract of JP10045614

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject food capable of preventing diseases such as thrombosis by using a germ oil of grain, preferably a germ oil of corn (maize) to cause reduction in plasma prothrombin and corresponding increase in hepatogenic prothrombin precursor molecule.

SOLUTION: This food comprises a germ oil of grain, preferably a germ oil of corn (maize) in a proper carrier. The germ oil is preferably a germ oil rich in ubiquinone 9/10 by CO₂ <-> extraction according to fraction. The ubiquinone shows a group of a fat-soluble 2, 3-dimethoxy-5methyl-1,4-dibenzoquinone containing an isoprenoid side chain having 1-10 dihydroisoprene units. When a germ oil enriched by ubiquinone is used, the effective medicinal amount of the corn oil can be substantially reduced to 10-10ml.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

【物件名】

刊行物 2

【添付書類】

刊行物 2

6  154

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-45614

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月17日

(51) IntCl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	ACB		A 6 1 K 35/78	ACBU
A 2 3 D 9/007			A 2 3 L 1/30	B
A 2 3 L 1/30			A 2 3 D 9/00	5 1 6

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平9-104937

(22) 出願日 平成 9 年 (1997) 4 月 22 日

(31) 優先権主張番号 9 6 1 0 6 3 4 4 : 3

(32) 優先日 1996 年 4 月 23 日

(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 595005123

シー・ビー・シー・インターナショナル・
インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー州、
07632 、エングルウッド・クリフス、イ
ンターナショナル・プラザ (番地なし)

(72) 発明者 セース・フエルメール

オランダ国、マーストリヒト、ユニバーシ
ユタイツジנגル50、シー・オー・ユニバ
ーシティ・オブ・リムブルク/カリム

(74) 代理人 弁理士 江崎 光史 (外 2 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液凝固を阻害する食事療法食品及び医薬

(57) 【要約】

【課題】 血液凝固を阻害する食事療法食品及び医薬

【解決手段】 血液凝固阻害作用を有する食事療法食品
及び医薬の調製に穀物胚芽油、好ましくはコーン油を使用
する方法。血液凝固阻害作用を有する食事療法食品及
び経口投与用医薬。穀物胚芽油、好ましくはコーン油を
経口投与することを特徴とする、ヒト及び温血動物に於
て血液凝固を阻害する方法。

(2)

特開平10-45614

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 血液凝固阻害作用を有する食事療法食品及び医薬を調製するために、穀粒胚芽油、好ましくはコーン（メイズ）胚芽油を使用する方法。

【請求項2】 適するキャリアー中に穀粒胚芽油、好ましくはコーン（メイズ）胚芽油を含有する血液凝固阻害作用を有する、食事療法食品及び経口投与用医薬。

【請求項3】 ユビキノン9/10が富化されている胚芽油を使用する、請求項2記載の食事療法食品及び医薬。

【請求項4】 分画に応じてCO₂-抽出することによってユビキノン9/10が富化されている胚芽油を使用する、請求項3記載の食事療法食品及び医薬。

【請求項5】 ユビキノン9/10の自然の又は濃厚な濃度を有する、穀粒胚芽油、好ましくはコーン（メイズ）胚芽油を経口投与することの特徴とする、ヒト及び温血動物の血液凝固を阻害する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は血液凝固阻害作用を有する食事療法食品及び経口投与用医薬に関し、これはヒト及び温血動物の血液凝固阻害に有用である。更に本発明はこの様な食事療法食品及び医薬を調製する方法及び血液凝固阻害方法に関する。

【0002】

【従来の技術】血液凝固速度の上昇は、心臓発作及び心臓血管系心臓疾患（CHD）の様な生命に危険のある合併症を導きうる血栓症の発生に危険な因子として考えられる。したがって血液凝固阻害活性を有する食品はCHDの防止に有益であるはずである。

【0003】血液凝固の過程は、ビタミンK- 依存性酵素を含む多くの因子が関与する複雑なメカニズムである。ビタミンKは、一般にフェニルキノンとして知られている化合物のクラスに属する。種々の食物中に見出される他のフェニルキノンとしては、ユビキノン、特にユビキノン- 9及びユビキノン- 10が挙げられる。ユビキノン類とは、1~10個のジヒドロイソプレネ- 単位を有するイソプレノイド側鎖を含有する脂溶性2, 3- ジメトキシ- 5- メチル- 1, 4- ペンソキノンのグループを示す。イソプレネ- 残基の数は通称ユビキノンに結合する数で表わされる。ユビキノン類はビタミンとしてはみなされず、補酵素として作用する。

【0004】近年、ユビキノン（補酵素Q、UQ）は、ミトコンドリアの及び細菌の呼吸で電子及びプロトンキャリアーとしてこれが関与すると共に、その還元型（ユビノール）で酸化防止剤として作用すると広く認められている。これは酸化防止剤として、脂質の不飽和脂肪酸を過酸化から防ぎ、老化による退行性疾患、たとえば脳機能不全、白内障、CHD及び癌によって引き起こされる損傷を最少のものにするのを助けることができる。こ

のことは、種々の臨床実験及び試験管内試験で明らかに示されている、UQ10に関して特にいえる。この際、特別な医薬品が入手できる。Bracco等による欧州特許第424679号明細書には、脂肪あるいは脂肪を含有する食品、化粧品又は医薬品を補酵素Q、特に補酵素Q₁₀の添加によって酸化から守ることが開示されている。

【0005】最近、フェニルキノンの合成誘導体はビタミンK- 依存性酵素γ- グルタミルカルボキシラーゼ及び僅かにビタミンK- エポキシイド還元酵素を阻害することが見い出された。本発明は、ユビキノン類が試験管内でビタミン-K- 依存性酵素にも作用するという知見に基づいている。ユビキノン類がビタミン-K- 依存性カルボキシラーゼも、そのK- エポキシイド還元酵素も、ラット及び牛肝臓系中で阻害することが分った。すなわち50%阻害率がマイクロモルの範囲の濃度で得られる。したがってユビキノン類（たとえば脂質過酸化、心臓機能、血圧及び動脈硬化へのその有益な作用の他に）は、ビタミンKに対する有用な拮抗剤であり、血液凝固で重要な役割を果たすビタミンK- 依存性反応を生体内で妨げると結論づけられる。

【0006】しかしながら、生体内試験から経口投与する場合ユビキノン類がこの様な作用を有しないことが明らかである。静脈内投与（約6mg/kg体重）の場合、ユビキノン類は血液凝固パラメーターを阻害する作用を有する。しかし驚くべきことに、本発明者は、ユビキノン類を含有する穀粒胚芽油、特にコーン（メイズ）胚芽油が、コーン油として45%エネルギーを含有する治療食品の形で実験動物（ラット）に与えた場合に、顕著な抗凝固作用を有することを見出した。動物のデータからヒト（成人：標準人間約60kg）のデータを推定した場合、有効薬用量は、約40mgユビキノン9又は100gコーン油に相当する。ユビキノンで富化された油の場合、コーン油の有効薬用量は、実質上約10~10mlに減少させることができる。

【0007】胚芽油の抗凝固作用は、ユビキノン類の含有量又はコーン油中の他の成分——これは相乗的に作用する——によるかどうかは確実ではない。実際には穀粒胚芽油、特にコーン油は、経口投与で血液凝固を著しく阻害する作用を有し、一方では大豆-、ヤシ- 又はひまわり油の様な他の油はこの作用を示さないか又はたとえあったとしてもほんの僅かである。

【0008】この作用は胚芽油の溶解作用又はこの油中の他の成分の相乗作用による。

【0009】

【発明を解決しようとする課題】したがって本発明は、血液凝固阻害作用を有する食事療法食品及び医薬の調製に穀粒胚芽油、好ましくはコーン油を使用する方法、血液凝固阻害作用を有する食事療法食品及び経口用医薬並びに穀物胚芽油、好ましくはコーン油を経口投与することによって、ヒト及び温血動物の血液凝固を阻害する方法

50

(3)

特開平 10-45614

3

4

に関する。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、血液凝固阻害作用を有する食事療法食品及び医薬の調製に穀粒胚芽油、好ましくはコーン（メイズ）胚芽油を使用する方法に関する。コレステロール代謝及び血圧調節での不飽和脂肪酸の有益な作用に加えて、本発明によれば、コーン油が驚くべきことに、経口投与に際して血栓症及びこれに関連する疾病から防ぐための著しく有益な作用を有する。

【0011】生体内実験は、コーン胚芽油の摂取が、

a) 血漿プロトンビンの減少、及び
b) 肝性プロトンビン前駆体分子の対応する増加を導くことを示す。別のデータは動脈性血栓症傾向に関する“生体内実験モデル”で明らかである。このモデルは一般に“大動脈ループモデル”として知られている。

【0012】大動脈ループモデルは、ラットに於ける動脈閉塞血栓症での栄養素の作用を測定する実験機構である（Hornstra等、1975 Atherosclerosis 22, 499-516）。ラットに特定の処置を行い、一定の期間の後、腹部大動脈を精液動脈の下3mmの所で横に切断し、ループ形のポリエチレンカニューレを挿入する。ループが腹部からはみ出し、外周囲に突き出す様に傷をつなげる。

【0013】大動脈ループが血管壁と永久的に接触する部位で、内皮の損傷及び流れの妨害が、外科手術後約5日で閉塞状態に達する血栓の生成及び生長を生じる。全体が閉塞したこの瞬間は、半透明のループ中の血液の色が変化することによって知られる。ループの挿入と完全な閉塞の間の時間は、閉塞時間（OT）と呼ばれ、動物に於ける動脈性血栓症傾向の測定法として使用される。OTが短かければ短いほど、動脈性血栓症傾向は高い。飽和及び不飽和脂肪酸の血栓症傾向への作用を明らかにするために、このモデルは広い使用されている。一般に硬化ヤシ油はこの実験で陽性のコントロールとして採用される。

【0014】特に通常の体内摂取で本発明による穀粒胚芽油を使用することは、血栓塞栓及び心臓血管疾患を防ぐのを助ける。現在、クマリンタイプの抗凝固剤がこの目的にしばしば使用されている：血栓症及び心筋梗塞を防ぐための通常薬用量による治療及び末梢動脈疾患を防ぐ*

* ぐための低薬用量による治療。コーン油は天然の抗凝固剤であり、その作用は低薬用量のクマリン治療に匹敵する。主な相違は、ビタミンKの再循環でのコーン油の作用がクマリンのその作用とは異なり可逆的であることにある。したがってクマリン抗凝固剤を投与された患者は、しばしば管理されねばならず（出血の危険）、コーン胚芽油を含有する製品は自由に使用することができる。

【0015】本発明による食事療法食品及び医薬は、この穀物胚芽油、好ましくはコーン（メイズ）胚芽油及び適当なベース食品又は適するキャリアーを夫々含有する。

【0016】

【実施例】次の例はコーン油、同様にコーン油中に存在するフェニルキノンの抗凝固活性を説明するものであり、これによって本発明は限定されない。

【例1】

食事療法用油の血漿プロトンビン濃度への作用（ラット飼育試験）

20 ウィスターラットを、表1に示した油の1つを45エネルギー%で含有する治療食の任意の量で12週間飼育する。ラットの各グループは20匹から成る。血液サンプルを、ラットの尾静脈の静脈穿刺によって試験の最後に採取する。血液凝固マーカーとしてプロトンビン濃度を、市販のトロンボプラスチン製剤（登録商標：Thromborel S）及び凝固因子II-欠乏血漿（両方とも Behringwerke社、マールブルグ、ドイツからのもの）を用いて凝固メーター（KC-4, Amelung、ドイツ）によって測定する。プロトンビン濃度を、貯留された正常ラット血漿から得られた基準曲線を用いて算出する。プロトンビンは血液凝固の過程で重要な因子である。抗血栓症性質は直ちに血漿プロトンビンの減少と関係する。

【0017】その血液凝固時間の著しい延長を生じるラットによるコーン油の消費は、“ビタミンK-依存性”凝固因子プロトンビンの減少によって引き起こされる。このような延長は、他の油、たとえばヤシ、大豆及びひまわり油には見いだされない。優れた抗血栓症作用は表1中に明らかに示される。表1に示された各ナンバーは20個のプロトンビン測定値±SDの平均を示す。

表1：食事療法用油の血漿プロトンビン濃度への作用

油のタイプ	プロトンビン濃度 (コントロールグループに対する%)
大豆油	84 ± 9
ヤシ油	83 ± 9
ひまわり油	87 ± 10
コーン胚芽油	51 ± 8

【例2】

試験管内でユビキノノ/プラストキノンのビタミンK依 50 フィロキノノ（ビタミンK₁）、ユビキノノ及びプラスト

(4)

特開平 10-45614

5

キノンの様なフェニルキノール類は、グルタマートを γ -カルボキシル-グルタマート (Gla) に変換する間、補酵素として作用する。後者のグルタマートは血液凝固因子の生成で必須の段階である。ビタミン K の活性形はキノール (KH_2) であり、この酸化は Gla 生成に必要なエネルギーを提供する。この反応で KH_2 はビタミン K エポキシイド (KO) へ変換される。このエポキシイドは KO -還元酵素と呼ばれる酵素の作用によって 2 つの段階に再循環される。

【0018】試験管内系で、 γ -グルタミルカルボキシラーゼか KO -還元酵素のどちらかを試験に使用する。塩で洗滌されたミクロソームを正常牛の肝臓から及び正常の及びビタミン K-欠乏のルイス系統ラットから調製する。阻害曲線を、コファクタービタミン K をそのキノ*

表 2:

フェニルキノール類の γ -グルタミルカルボキシラーゼ活性への作用

コファクター 阻害剤	ウシ系中の I-50 (μ m)			ラット系中の I-50 (μ M)		
	KH_2	K	KO	KH_2	K	KO
UQ-10	110 \pm 17	76 \pm 5	91 \pm 15	36 \pm 7	n. d.	n. d.
UQ-9	105 \pm 14	86 \pm 12	72 \pm 8	25 \pm 6	n. d.	n. d.
PQ-9	85 \pm 11	59 \pm 4	41 \pm 7	39 \pm 10	n. d.	n. d.

すべてのデータは、S. E. M. を用いる三重実験の平均として表わされる。"n. d." は酵素の不安定性のために測定されなかったことを示す。

【0020】試験されたすべての天然のフェニル-ベンゾキノンは、 γ -グルタミルカルボキシラーゼ及び KO -還元酵素の双方に対して阻害活性を示す。2 つの酵素は、同等の程度で阻害される。これは抗凝固活性に関してユビキノノ/プラストキノンの有効性を明らかに示す。

【例 3】

例 3 はコーン油の高い抗血栓症活性を証明する。

大動脈ループモデル: 雄性ウィスターラットを生後 5 週目で実験に加え、硬化ヤシ油か、ひまわり種子油か又はコーン油のどれかの 4.5% エネルギーを含有する治療食の任意の量で飼育する。ラット 42 匹から成る 3 つのグループを比較する。大動脈ループを移植し、治療食を閉塞が起るまで続ける。ループが固形の血栓によって閉塞されるのに必要な時間 (閉塞時間) を、血栓症傾向に対する尺度として採用する。閉塞時間が長ければ長いほど、血栓症傾向は低い。閉塞時間の正確な記録には動物※

表 3:

大動脈ループ実験 A 及び B で使用される異なるコーン油のユビキノノ及びトコフェロール含有量 (ppm)

	コーン油実験 A	コーン油実験 B
ユビキノノ Q9	264	306
ユビキノノ Q10	7	8
α -トコフェロール	115	159
α -トコトリエノール	5	7

6

* ール形か、そのキノン形か又はそのエポキシイド形を使用してフェニルキノノ (UQ-9, UQ-10 及び PQ-9) の広い温度範囲で作成する。この様な阻害曲線の例は図 1 中に示される。この曲線から 50% 阻害 (I-50) に必要な阻害濃度が牛及びラットからの種々のカルボキシ化酵素系に関して算出される (図 1 中の点線)。インキュベーションを標準状態でを行い、阻害剤をトリトン X-114 中に溶解後添加する。図中のすべてのポイントは、二重実験の平均で表わされる。I-50 値は、点線によって示される様に算出される。

【0019】すべての阻害剤に対して得られたデータを表 2 中にまとめて示し、すべての I-50 値が 30~150 μ M に及ぶことが明らかに示される。

※の一定の昼夜の検査が必要である。

【0021】2 つの実験 A 及び B を行う。素性の知られていないコーン油 (Dutch 市場から) を使用する。実験 B で、由来及び加工条件が知られ、比較的高いコピキノノ含有量によって特徴づけられるコーン油 (表 3 参照) を使用する。ラット中で 3 つの異なる油の動脈性血栓症傾向への作用を図 2 a に示す。ヤシ油、ひまわり種子油及びコーン油グループに対する実験 A で平均閉塞時間は、夫々 91, 123 及び 144 時間である (図 2 a)。硬化ヤシ油とひまわり種子油の間の閉塞時間で実質的 (35%) 増加がある。これは前記例の観察と一致する。コーン油グループの平均閉塞時間は、まだ更に延長されることも明らかである (ヤシ油に対して 58%、これはひまわり油を用いた場合のほぼ 2 倍である。)

実験 B に於て、ユビキノノのより高い濃度を有するコーン油を用いる場合、コーン油に有利になるこれらの相違ははるかに顕著である (図 2 b)。この結果は、例 2 中に示した様にビタミン K 依存性酵素へのユビキノノに由来する作用と全く一致する。

(5)

特開平 1 0 - 4 5 6 1 4

7		
γ-トコフェロール	8 9 2	9 5 3
γ-トコトリエノール	3 1	3 1

【例 4】

ヒトに於いて、Mazola（登録商標）コーン油摂取量の抗血栓症パラメーターへの作用

抗血栓症の血液パラメーターへの有益な作用は、ヒト予備試験でも得られる。14日間、被試験者4人に1日に*

*つき Mazola コーン油 8 0 m l を与える。次の血液パラメーターをその日及び 1 4 日目に測定する：プロトロンビン、凝固因子 V I I、トリグリセリド及びビタミン K。

【0 0 2 2】初期値の著しい減少は、前記例で観察された抗血栓症作用と関係する。（表 4）。

表 4 :

Mazola コーン油 8 0 m l を毎日摂取した後、選択された血液パラメーターの変化

	その日	1 4 日目
プロトロンビン (%)	1 1 4	1 0 4
凝固因子 V I I (%)	1 0 5	1 0 1
トリグリセリド (mmol/l)	0. 8 8	0. 6 8
ビタミン (ng/ml)	0. 7 1	0. 5 3

*データは、貯留された正常血漿標準レベルの百分率として表わされる。

【0 0 2 3】本発明を十分に説明したが、多くの変更及び修正が上述の様に本発明の趣旨又は範囲から離れることなく実施できることは、当業者にとって明らかである。

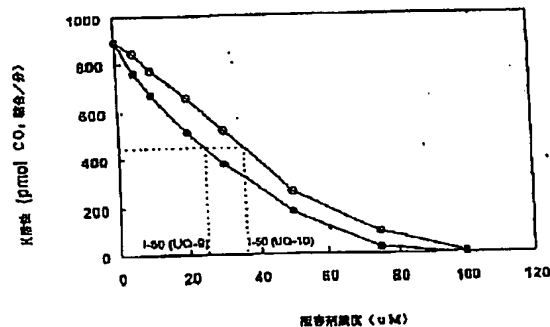
※態で行ない、阻害剤をトリトン X- 1 1 4 中に溶解後添加する。すべてのポイントは、二重実験の平均で表される。1-50 値は、点線によって示される様に算出される。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 U Q- 9 (●) 及び U Q- 1 0 (○) に関する阻害曲線を表す図である。インキュベーションを標準状※

20 【図 2】 ラットに於ける、3つの異なる油の動脈性血栓傾向への作用を示す図である。

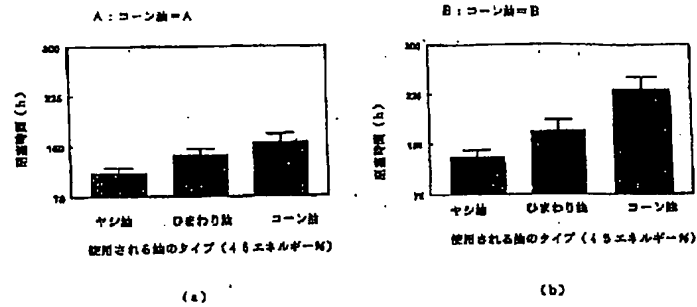
【図 1】



(6)

特開平 10-45614

【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 グンター・グナウツ
ドイツ連邦共和国、74248 エルホッフエ
ン、ダムストラーゼ、24

(72)発明者 ロルフ・シユトウーテ
ドイツ連邦共和国、71686 レムゼック
(ネッカーレムス)、イン・デン・ガンザ
ツケルン、6

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-045614

(43)Date of publication of application : 17.02.1998

(51)Int.Cl.

A61K 35/78
A23D 9/007
A23L 1/30

(21)Application number : 09-104937

(71)Applicant : CPC INTERNATL INC

(22)Date of filing : 22.04.1997

(72)Inventor : VERMEER CEES DR
GNAUCK GUENTER DR
STUTE ROLF DR

(30)Priority

Priority number : 96 96106344 Priority date : 23.04.1996 Priority country : EP

(54) DIETARY THERAPY FOOD AND MEDICINE FOR INHIBITING BLOOD COAGULATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject food capable of preventing diseases such as thrombosis by using a germ oil of grain, preferably a germ oil of corn (maize) to cause reduction in plasma prothrombin and corresponding increase in hepatogenic prothrombin precursor molecule.

SOLUTION: This food comprises a germ oil of grain, preferably a germ oil of corn (maize) in a proper carrier. The germ oil is preferably a germ oil rich in ubiquinone 9/10 by CO₂- extraction according to fraction. The ubiquinone shows a group of a fat-soluble 2, 3-dimethoxy-5methyl-1,4-dibenzoquinone containing an isoprenoid side chain having 1-10 dihydroisoprene units. When a germ oil enriched by ubiquinone is used, the effective medicinal amount of the corn oil can be substantially reduced to 10-10ml.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] In order to prepare the dietetic food article and physic which have blood coagulation inhibitory action, they are grain germ oil and the approach of using cone (maze) germ oil preferably.

[Claim 2] It is the dietetic food article and the physic for internal use which have grain germ oil and the blood coagulation inhibitory action which contains cone (maze) germ oil preferably in a suitable carrier.

[Claim 3] The dietetic food article according to claim 2 and physic with which ubiquinones 9/10 use the germ oil by which enrichment is carried out.

[Claim 4] It responds to fractionation and is CO₂. - The dietetic food article according to claim 3 and physic with which ubiquinones 9/10 use the germ oil by which enrichment is carried out by extracting.

[Claim 5] It is the approach of checking the blood coagulation of the Homo sapiens and the homeotherm which are the nature of ubiquinones 9/10, or are characterized by the grain germ oil which has thick concentration, and administering cone (maze) germ oil orally preferably.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This is useful to blood coagulation inhibition of Homo sapiens and a homeotherm about the dietetic food article and the physic for internal use with which this invention has blood coagulation inhibitory action. Furthermore, this invention relates to the approach and the blood coagulation inhibition approach of preparing such a dietetic food article and physic.

[0002]

[Description of the Prior Art] The rise of a blood coagulation rate is considered as a factor dangerous to generating of the thrombosis which may draw the complication which has risk in a life like a heart stroke and cardio-vascular system cardiopathy (CHD). Therefore, the food which has blood coagulation inhibition activity must be useful to prevention of CHD.

[0003] The process of blood coagulation is a vitamin K. - It is the complicated mechanism in which many factors containing a dependency enzyme participate. A vitamin K belongs to the class of the compound generally known as a phenyl quinone. As other phenyl quinones found in various food, they are ubiquinone, especially ubiquinone. - They are 9 and ubiquinone. - 10 is mentioned. Ubiquinones are 1-10 dihydroisoprenes. - Lipophilicity 2 and 3 containing the isoprenoid side chain which has a unit - Dimethoxy -5 - Methyl - 1 Four - The group of a benzoquinone is shown. Isoprene - The number of residue is expressed with the number combined with common-name ubiquinone. Ubiquinones are not regarded as a vitamin but it acts as a coenzyme.

[0004] In recent years, ubiquinone (coenzyme Q, UQ) is widely accepted to act as an antioxidant with the reduction type (YUBINORU) while this involves as an electron and a proton carrier by breathing of a mitochondrion and bacteria. As an antioxidant, this being able to prevent the unsaturated fatty acid of a lipid from peroxidation, and can help to make into the minimum thing damage caused by the retrogressive disease by aging, for example, cerebral function incompetence, a cataract, CHD, and cancer. This can say by various clinical experiments and the trial in a test tube, especially concerning UQ10 shown clearly. Under the present circumstances, special drugs can come to hand. Protecting the food, cosmetics, or drugs containing a fat or a fat from oxidation by addition of coenzyme Q, especially coenzyme Q 10 on the Europe patent No. 424679 specifications by Bracco etc. is indicated.

[0005] The synthetic derivative of a recently and phenyl quinone is a vitamin K. - Dependency enzyme gamma - It is [a glutamyl carboxylase and / whether it is small and] a vitamin K. - Checking an epoxide reductase was found out. For this invention, ubiquinones are vitamins within a test tube. - K - It is based on the knowledge of acting also on a dependency enzyme. Ubiquinones are vitamins. -K - A dependency carboxylase is also the K. - The epoxide reductase was also found by preventing in a rat and a cow liver system. That is, the rate of inhibition is obtained by the concentration of the range of the micromole 50%. Therefore, ubiquinones are the vitamin Ks which are a useful antagonist to a vitamin K and play an important role by blood coagulation (to for example, everything but the useful operation to lipid peroxidation, a cardiac function, blood pressure, and arteriosclerosis). - If a dependency reaction is barred in the living

body, it will come to a conclusion.

[0006] However, when administering orally from a trial in the living body, it is clear that ubiquinones do not have such an operation. In intravenous administration (about 6mg [kg] weight), ubiquinones have the operation which checks a blood coagulation parameter. However, to the surprising thing, this invention person found out having a remarkable anticoagulation operation, when the grain germ oil containing ubiquinones, especially cone (maze) germ oil gave a laboratory animal (rat) in the form of the therapy food which contains energy 45% as corn oil. When human (adult: about 60kg of standard human beings) data are presumed from the data of an animal, an effective dose is equivalent to the about 40mg ubiquinone 9 or 100g corn oil. In the case of the oil by which enrichment was carried out by ubiquinone, the effective dose of corn oil can be decreased to about 10-10ml on parenchyma.

[0007] component [of the others / operation / of germ oil / anticoagulation / in the content of ubiquinones, or corn oil] -- this is not sure to be based on -- which acts in multiplication. In fact, grain germ oil, especially corn oil have the operation which checks blood coagulation remarkably by internal use, and, on the other hand, are soybean - and a coconut. - Or even if other oils like sunflower oil obtain whether this operation is shown all of a sudden again, they are merely few.

[0008] This operation is based on the solvent action of germ oil, or the synergism of other components in this oil.

[0009]

[The technical problem which is going to solve invention] Therefore, this invention relates to the approach of checking the blood coagulation of Homo sapiens and a homeotherm grain germ oil and by administering corn oil orally preferably in grain germ oil, the approach of using corn oil preferably, the dietetic food that has blood coagulation inhibitory action, and the physic list for taking orally at the dietetic food article and medicinal preparation which have blood coagulation inhibitory action.

[0010]

[Means for Solving the Problem] This invention relates to the dietetic food article and medicinal preparation which have blood coagulation inhibitory action at grain germ oil and the approach of using cone (maze) germ oil preferably. In addition to a useful operation of the unsaturated fatty acid in cholesterol metabolism and blood pressure regulation, according to this invention, it has a remarkable useful operation for corn oil to protect from thrombosis and the illness relevant to this on the occasion of internal use to a surprising thing.

[0011] An experiment in the living body shows that intake of cone germ oil draws reduction of a plasma prothrombin, and the increment to which b hepatic proton bottle precursor molecule corresponds. Another data are clear at "the experimental model in the living body" about an arterial thrombosis inclination. Generally this model is known as a "main artery loop model."

[0012] A main artery loop model is an experiment device which measures an operation of the nutrient in the artery lock out thrombosis in a rat (1975 Arteriosclerosis 22,499-516, such as Hornstra). Specific treatment is performed to a rat, an abdominal aorta is horizontally cut under a sperm artery after a fixed period in a 3mm place, and the polyethylene cannula of a loop-formation form is inserted. A blemish is connected so that a loop formation may project in a flash and a periphery enclosure from an abdomen.

[0013] Main artery - By the part by which a loop formation contacts a blood vessel wall externally, the damage on an inner bark and active jamming of flow produce the generation and growth of a thrombus which will reach a state of obstruction after a surgical operation in about five days. It is told when the color of the blood in a translucent loop formation changes at this moment that the whole blocked. Insertion of a loop formation and the time amount between perfect lock out are called closing time (OT), and are used as a measuring method of the arterial thrombosis inclination in an animal. OT --- short ***** --- an arterial thrombosis inclination is so high that it is short. This model is large in order to clarify the operation to saturation and the thrombosis inclination of unsaturated fatty acid --- it is used. Generally hardening palm oil is adopted as control electropositive in this experiment.

[0014] Especially the thing for which the grain germ oil by this invention is used by the usual

intake in the living body helps to prevent a thrombus plug and a cardiovascular disorder. The therapy by the low dose for preventing the therapy and peripheral artery disease by the usual dose for preventing thrombosis and myocardial infarction by which the current and coumarin type anticoagulant is often used for this purpose. Corn oil is a natural anticoagulant and the operation is equal to the coumarin therapy of a low dose. Unlike the operation of a coumarin, the main differences have an operation of the corn oil in recycling of a vitamin K in a reversible thing. Therefore, the patient medicated with the coumarin anticoagulant must often be managed (risk of bleeding), and the product containing cone germ oil can be used freely.

[0015] the dietetic food article and physic by this invention -- this grain germ oil -- cone (maze) germ oil and suitable base food, or a suitable carrier is contained preferably, respectively.

[0016]

[Example] The following example does not explain the anticoagulation activity of corn oil and the phenyl quinone which exists in corn oil similarly, and this invention is not limited by this.

[Example 1]

The operation to the plasma proton bottle concentration of the oil for alimentary therapy (rat breeding trial)

One of the oils which showed Wistar rats in Table 1 is bred for 12 weeks in the amount of a dietetic food's arbitration contained by 45 energy %. Each group of a rat consists of 20 animals. A blood sample is extracted at the experimental last by the venipuncture of the caudal vein of a rat. It is commercial thromboplastin pharmaceutical preparation (trademark: Thromborel S) about prothrombin concentration as a blood coagulation marker. And coagulation factor II -- Lack plasma (both Behringwerke, MABURUGU, the thing from Germany) is used, and it is coagulation meter (KC-4, Anelung, Germany). It measures. Prothrombin concentration is computed using the criteria curve obtained from the stored normal rat plasma. Prothrombin is a factor important in process of blood coagulation. An antithrombotic property is related to reduction of plasma prothrombin immediately.

[0017] Consumption of the corn oil by the rat which produces remarkable extension of the blood clotting time is caused by reduction of "vitamin K-dependency" coagulation factor prothrombin. Such extension is other oils, for example, coconut -, and an soybean. - And it is not found out by sunflower oil. The outstanding antithrombotic operation is shown clearly all over Table 1. Each number shown in Table 1 shows the average of prothrombin measured--value--SD of 20 pieces. Table 1: Operation to plasma proton bottle concentration of oil for alimentary therapy Type of an oil Prothrombin concentration (%) to a control group)

Soybean oil 84**9 Palm oil 83**9 Sunflower oil 87**10 Cone germ oil 51**8 [Example 2]

The phenyl quinones like the operation phyloquinone (vitamin K1) to the vitamin K dependency enzyme of ubiquinone/plastoquinone, ubiquinone, and plastoquinone are gamma about a GURUTA mart within a test tube. - Carboxyl - While changing into a GURUTA mart (Gla), it acts as a coenzyme. The latter GURUTA mart is an indispensable phase in generation of a blood coagulation factor. The activity form of a vitamin K is quinol (KH2), and this oxidation offers energy required for Gla generation. It is KH2 by this reaction. It is changed into vitamin K epoxide (KO). This epoxide is knocked out. - Recycling is carried out to two phases by operation of the enzyme called a reductase.

[0018] At the system in a test tube, it is gamma. - A glutamyl carboxylase or KO - One of the reductases is used for a trial. They are normal and a vitamin K from the liver of a normal cow about the microsome washed with the salt. - It prepares from the Lewis network rat of lack, an inhibition curve -- a cofactor vitamin K -- the quinol form and its quinoid form -- or it is used in the epoxide form and creates by the large density range of a phenyl quinone (UQ-9, UQ-10, and PQ-9). The example of such an inhibition curve is shown in drawing 1. Inhibition concentration required for inhibition (1-50) is computed about the various carboxylation enzyme systems of a cow and a rat 50% from this curve (dotted line in drawing 1). An incubation is performed by reference condition and dissolution adding after mixing of the inhibitor is carried out into triton X-114. All the points in drawing are expressed with the average of a duplex experiment. 1-50 value is computed by the appearance shown by the dotted line.

[0019] The data obtained to all inhibitors are collectively shown all over Table 2, and it is shown

clearly that all 1-50 values attain to 30-150microM.

Table 2: gamma of phenyl quinones - Operation to glutamyl carboxylase activity 1-50 in a cow system (micrometer) 1-50 in a rat system (muM)

Cofactor KH2 K KO KH2 K -inhibitor UQ-10 110**17 76**5 91**15 36**7 n.d. n.d.UQ-9

105**14 86**12 72**8 -- 25**6 n.d. n.d.PQ-9 85**11 59**4 41**7 39**10 n.d. n.d. -- all data are expressed as an average of the Mie experiment which uses S.E.M. It is shown that "n.d." was not measured for the instability of an enzyme.

[0020] All examined natural phenyls - A benzoquinone is gamma. - A glutamyl carboxylase and KO - Inhibition activity is shown to the both sides of a reductase. Two enzymes are checked with equivalent extent. This shows the effectiveness of ubiquinone/plastoquinone clearly about anticoagulation activity.

[Example 3]

Example 3 proves the high antithrombotic activity of corn oil.

Main artery loop model: -- male Wistar rats -- the 5th week of after the birth -- an experiment -- adding -- hardening palm oil and sunflower seed oil -- or it breeds in the amount of the arbitration of the dietetic food containing 45% energy of one's of the corn oil. Three groups who consist of 42 rats are compared. A main artery loop formation is transplanted, and a dietetic food is continued until lock out takes place. The time amount (closing time) which needs a loop formation to be blocked by the solid thrombus is adopted as a scale over a thrombosis inclination. A thrombosis inclination is lower as closing time excels. The fixed day and night of an animal need to be inspected for exact record of closing time.

[0021] Two experiments A and B are conducted. The corn oil with which a history is not known is used (from a Dutch commercial scene). The origin and processing conditions are known for Experiment B, and the corn oil (refer to Table 3) characterized with a comparatively high KOBIKINON content is used. The operation to the arterial thrombosis inclination of three different oils is shown in drawing 2 in a rat. Average closing time is 91,123 and 144 hours, respectively in the experiment A to palm oil, sunflower seed oil, and a corn oil group (drawing 2 a). There is a substantial (35%) increment in the closing time between hardening palm oil and sunflower seed oil. This is in agreement with observation of said example. It is also clear average closing time's of a corn oil group to still be extended further (it is twice [about] when 58% and this use sunflower oil to palm oil).

When using the corn oil which has the higher concentration of ubiquinone, these differences that become advantageous to corn oil are [in / Experiment B] far remarkable (drawing 2 b). This result is completely in agreement with the operation which was shown in Example 2 and which originates in the ubiquinone to a vitamin K dependency enzyme like.

Table 3: Different ubiquinone and different tocopherol content (ppm) of corn oil which are used in main artery loop-formation experiments A and B

The corn oil experiment A The corn oil experiment B ubiquinone Q9 284 308 Ubiquinone Q10 7 8 alpha - Tocopherol 115 159 alpha - Tocotrienol 5 7 gamma - Tocopherol 892 953 gamma - Tocotrienol 31 31 [Example 4]

As for the useful operation to the operation antithrombotic blood parameter to the

antithrombotic parameter of Mazola (trademark) corn oil intake, a Homo sapiens preliminary test is also obtained in Homo sapiens. It is per day to 14 days and four examiners-ed. Mazola 80ml of corn oil is given. : which will measure the following blood parameter on the day and the 14th -- a proton bottle, a coagulation factor VII, a triglyceride, and a vitamin K.

[0022] A remarkable reduction of initial value is related to the antithrombotic operation observed in said example. (Table 4) .

Table 4: Change of blood parameter chosen after taking in 80ml of Mazola corn oil every day The day 14th day prothrombin * (%) 114 104 coagulation factor VII* (%) 105 101 triglycerides (mmol/l) 0.88 0.68 vitamins (ng/ml) 0.71 0.53* data are expressed as a percentage of the stored normal plasma standard level.

[0023] Although this invention was fully explained, it is clear for this contractor that it can carry out without many modification and corrections separating from the meaning or the range of this invention as mentioned above.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] UQ- 9 (-) and UQ- it is drawing showing the inhibition curve about 10 (O). An incubation is performed by reference condition and it is in triton X-114 about an inhibitor.

Dissolution adding after mixing is carried out. All the points are expressed with the average of a duplex experiment. I-50 value is computed by the appearance shown by the dotted line.

[Drawing 2] It is drawing in a rat showing the operation to the arterial thrombosis inclination of three different oils.

[Translation done.]